云 南 植 物 研 究 8(1): 115—124, 1986
Acta Botanica Yunnanica

雪胆属植物化学研究历史和现状

聂瑞麟　陈宗莲

（中国科学院昆明植物研究所）

THE RESEARCH HISTORY AND PRESENT STATUS ON THE CHEMICAL COMPONENTS OF GENUS HEMSLEYA (CUCURBITACEAE)

Nie Ruilin and Chen Zonglian

(*Kunming Institute of Botany, Academia Sinica*)

关键词 葫芦科；雪胆属；葫芦素；雪胆皂甙
Key words Cucurbitaceae; *Hemsleya*; Cucurbitacins; Hemslosides

葫芦科雪胆属植物在亚州东南部，中国和靠近中国南部的印度、越南、缅甸均有分布。五十年代初期发现该属植物约七种。1970年云南民间用小蛇莲（俗名）、又名曲莲、园果雪胆（*H. amabilis* Diels）的地下茎治疗肠炎、菌痢效果良好。我们从中分离到结晶的苦味质称为雪胆素（为两个成分的混晶），具有良好的抗菌作用。对于该属植物当时未见文献记载其化学研究和任何利用价值。因此合同中科院上海有机化学研究所测定了这两个新化合物的结构。雪胆甲素是23，24-双氢葫芦素F25位乙酸酯（23，24-dihydrocucurbitacin F-25-acetate）（1）。雪胆乙素是23,24-双氢葫芦素F（23，24-dihydrocucurbitacin F)(2)[5]。雪胆素味苦、清热解毒、抗菌消炎、消肿止痛。药理示：0.1 μg/ml 浓度的抑菌作用与相同浓度的氯霉素相近，浓度 10—100μg/ml时抑菌作用强于氯霉素。略小毒：给麻醉猫静脉注射4 mg/kg，即产生心率减慢，当剂量增至12 mg/kg 时，血压明显下降，心脏停搏死亡。给麻醉犬静脉注射 40 mg/kg，对血压、呼吸、心率无明显影响。给豚鼠腹腔注射 4 mg/kg，心电图无改变。但给家兔静脉注射20—40 mg/kg时、即产生传导阻滞，最后心跳停止。急性毒性：小鼠静脉注射的LD_{50}为2.14 ± 0.113 g/kg。亚急性毒性：犬每日口服160 mg/kg，连续十天无中毒现象发生。临床治疗肠炎、菌痢、支气管炎、急性扁桃体炎、肺部、胆道、泌尿道感染效果显著，对治疗麻风反应也有效[6、9]。该药已商品化，载1977年中华人民共和国药典（一部、532页）。

本文于1985年8月5日收到。

(1,2,3,4)

(5,6,7,8,9,10,11,12,13)

(20)

(16)

(17)

(14) R = Ac

(15) R = H

(18)

(19) $\Delta^{23,24}$

	R_1	R_2	R_3
(1)	H	H	Ac 雪胆甲素
(2)	H	H	H 雪胆乙素
(3)	H	Ac	H 雪胆甲素碱乙酰基转移物
(4)	—glc	H	Ac 雪胆甲素甙
(5)	H	H	H 齐墩果酸
(6)	H	H	OH 合欢酸

(7)	H	—glc	H	齐墩果酸葡萄糖酯甙
(8)	—glcuA^{3}—ara	—glc	H	雪胆皂甙—Ma_1
(9)	$-\mathrm{glcuA}_{2}^{3}<^{\mathrm{ara}}_{\mathrm{xyl}}$	—glc	H	雪胆皂甙—Ma_2
(10)	$-\mathrm{glcuA}_{2}^{3}<^{\mathrm{ara}}_{\mathrm{glc}}$	—glc	H	雪胆皂甙—Ma_3
(11)	—glcuA	—glc	H	竹节人参甙—Ⅳa
(12)	$-\mathrm{glcuA}^{5}/\mathrm{COOC_2H_5}$	—glc	H	竹节人参甙-Ⅳa葡糖醛酸乙酯
(13)	$-\mathrm{glcuA}_{2}^{3}<^{\mathrm{ara}}_{\mathrm{glc}}$	—glc^{6}—glc	H	雪胆皂甙—H_1
(21)	—glc	H	H	雪胆乙素甙

(14) 葫芦素F25位乙酸酯；　(15) 葫芦素F；

(16) 葫芦素E；　(17) 异葫芦素B；　(18) 23,24-双氢葫芦素B；

(19) 葫芦素B；　(20) 丝石竹甙元。

glcuA：β-D-glucuronic acid；　ara：α-L-arabinopyranosyl；

glc：β-D-glcopyranosyl；　xyl：β-D-xylopyranosyl。

自1970年以来，我所为开发利用该属植物新的药源，对云南、四川、贵州为主的地区进行了系统的资源调查以及系统分类的研究，发现十多个新种及新变种植物[4]。迄今该属植物有三十种，我国全产，主要分布于西南地区，云南产二十余种。其它种在长江流域地带也有分布，最北界至秦岭以南，它们一般生于温带、亚热带阴暗潮湿的针阔叶混交林下层，海拔范围在800 m—3000 m。由于对这些植物生长规律认识不多，因此我所植物园进行了引种栽培，期望能野生家化，更好地为祖国“四化”建设服务。

继雪胆甲素、乙素结构测定之后，从贵州产蛇莲（*H. sphaerocarpa* Kuang et A. M. Lu）中又分离到一个新甙，应用^{13}C NMR 等方法测定了结构，这是雪胆甲素2位β-D吡喃葡萄糖甙（3）[7a]。此外非常有趣的现象发生在试图用氢氧化钾乙醇溶液皂解雪胆甲素，以期获得雪胆乙素，但得到的是另一化合物（4），该物 ^{1}H NMR δ:2.24（3H，s）示乙酰基仍存在，与甲素、乙素的突出区别是UVλ_{max} 270 nm（3.98）、IR 1615 cm^{-1}（强）等吸收蜂出现，经证明是由于碱性条件，12、23位碳负离子化，其中负碳23对乙酰基碳进行分子内的亲核性进攻(形成五元环中间体)的速度远远超过皂解反应速度，这就使乙酰基由氧向23位碳转移，从而产生β-二碳体系的烯醇式结构（O＝C—C＝C—OH）所致，但经 Claisen 碱回流4小时，可部分地转化为雪胆乙素[1]。

关于雪胆皂甙的研究工作：雪胆皂甙在体外0.1 μg/ml 浓度对福氏痢疾杆菌、乙型链球菌有抑制作用；10—100 μg/ml 对伤寒杆菌、大肠杆菌有抑制作用。毒性：雪胆皂甙1：200对离体蛙心有抑制作用，使心缩力减弱，给猫静脉注射分别为60、120、200 mg/kg 时呼吸、血压、心率略有降低。其溶血指数为1：600。给健康人缓慢注射0.5%雪胆皂甙0.3 mg/kg，有溶血作用，主要表现为白细胞升高，心跳加快，五小时后白细

胞逐渐下降恢复正常，但肌肉注射未见上述情况。片剂含雪胆皂甙0.03 g，用于治疗慢性气管炎等症[9]。

帽果雪胆（*H. mitrata* C. Y. Wu et C. L. Chen）含丰富的皂甙，约达地下茎干重的10%，此种未发现四环三萜葫芦素存在。甙元证明是齐墩果酸（oleanolic acid)(5）和合欢酸（echinocystic acid)(6）[10]。为弄清雪胆皂甙的组成和结构，我们同日本广岛大学医学部田中治教授合作，系统地研究了大籽雪胆（*H. macrosperma* C. Y. Wu）和四川峨眉产中华雪胆（*H. Chinensis* Cogn）的成分[12、13]。除两者都含较丰富的雪胆甲素和乙素外，大籽雪胆中的一个单糖甙鉴定为β-glucosyl oleanotate（7），其它三个新甙命名为雪胆皂甙-Ma1（8）、-Ma2（9）、-Ma3（10）（hemslosids-Ma1、Ma2、Ma3）。中华雪胆除含（7）、（8）、（10）外，还含竹节人参皂甙Ⅳa（11）（chikusetsusaponin—Ⅳa），这是*Panax japonicus*中的主要皂甙，它在人参属植物其它种中也存在。从中还分离了竹节人参甙Ⅳa的葡萄糖醛酸乙酯（12）和一个五糖新甙，命名为雪胆皂甙—H_1（13）（hemsloside H_1）。在测定（13）结构时，除应用^{13}C NMR、MS、GC-MS等方法外，还采用了LiI，2,6-lutidine（二甲基吡啶）和无水甲醇选择性切断酯甙键的新方法[14]。还值得提到的是为寻找对某些在水中难溶解生理活性成分，具有促进溶解作用物质时，发现柴胡皂甙a（saikosaponin a）虽然生理活性较强，但在25°C水中仅能溶解0.14 mg/ml，而在0.1%竹节人参甙Ⅴ（chikusetsusaponin Ⅴ）的水溶液中，25°C时，溶解度显著提高24倍为3.4 mg/ml。联想雪胆皂甙具有与竹节人参甙Ⅴ相似的结构，可能也具有促进溶解的性质。实验证明：柴胡皂甙a在15°C的0.1%雪胆皂甙HMa2的水溶液中，溶解增大为8.7 mg/ml，HMa2使其溶解度提高62倍，它的促溶解活性比竹节人参甙Ⅴ强2.7倍；柴胡甙a在22°C的0.1%的雪胆皂甙HMa3的水溶液中时，溶解增大为5 mg/ml，提高36倍，HMa3比竹节人参甙Ⅴ活性强1.5倍。HMa2、HMa3和竹节人参甙Ⅴ都具有相近的临界胶束浓度CMC值[12]（图2a、b、c）。竹节人参甙Ⅴ较贵也难得到，而雪胆皂甙含量高，植物资源丰富。这样把它作为新的溶解促进剂，想来在制药生产方面的应用，将会引起人们的重视，对制剂方面作出应有的贡献。

由于竹本常松等研究葫芦科绞股兰属植物绞股兰（*Gynostemma pentaphyllum* (Thunb.) Mak.）的地上部分，发现约50多个四环三萜达玛烷型人参类皂甙[3]。而中华雪胆又存在竹参人参甙Ⅳa，雪胆属与绞股兰属亲缘又相近，因此曾吸引我们试图在雪胆属植物的地上部分发现达玛烷型甙类化合物，但对大籽、曲莲、短柄、大序、藤三七、赛金刚等六种雪胆的地上部分进行提取分离，均未发现这类化合物的存在。

近年来我们用反覆多次展开薄层分离法从马铜铃雪胆（*H. graciliflora* (Harms) Cogn.）中分离到一个新葫芦素，证明是葫芦素F 25-乙酸酯（cucurbitacin F 25-acetate)(14)，以及化合物（1）、（2）、（7）和葫芦素F（cucurbitacin F）(15)[8]。从藤三七雪胆（*H. panacis—scandens* C. Y. Wu et C. L. Chen.）中除分离到化合物（1）、（2）、（15）外还分离到微量的葫芦素E（cucurbitacin E）（16）、异葫芦素B（isocucurbitacin B）（17）、23，24-双氢葫芦素B（23，24-dihydrocucurbitacin B）(18)、葫芦素B（cucurbitacin B）(19)[11]。还从赛金刚雪胆（*H.*

changningensis C. Y. Wu et C. L. Chen）中分离证明了葫芦素B的存在[1)]。最近又从园果雪胆中分离了雪胆乙素甙（21)[7b]。

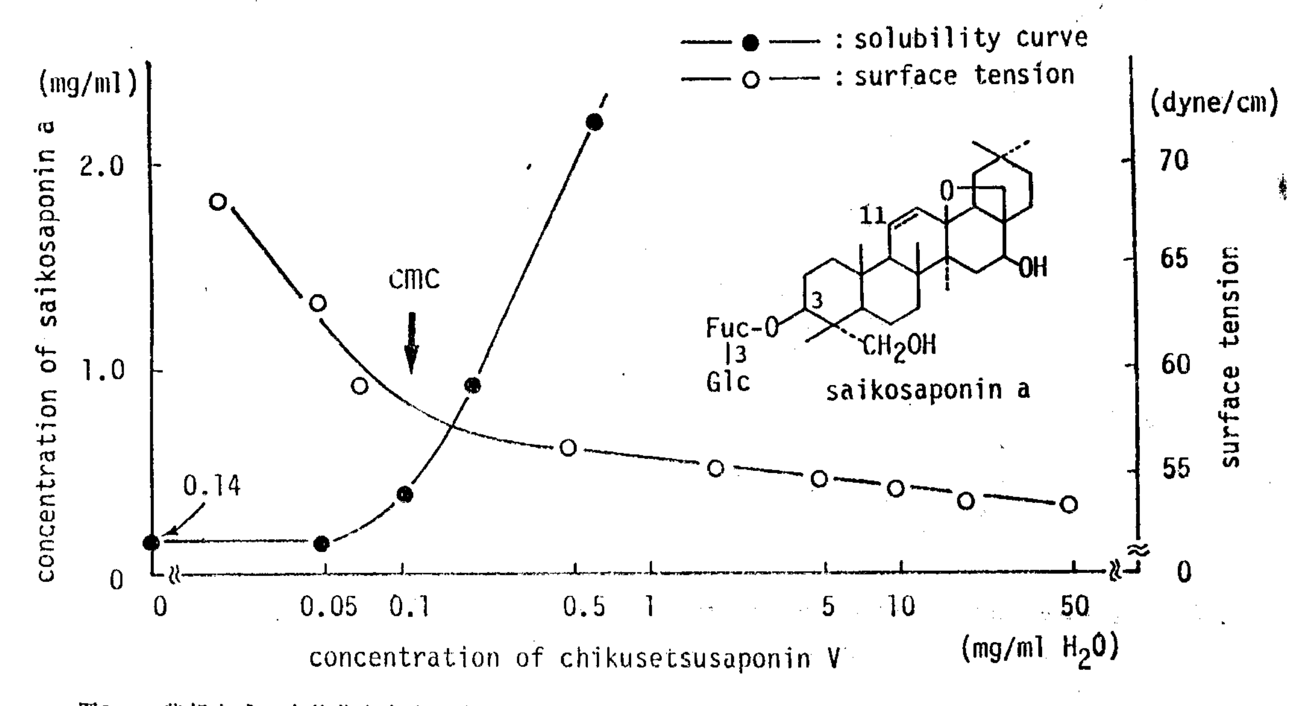


图2a. 柴胡皂甙a在竹节人参甙V溶液中的溶解度曲线和竹节人参甙V溶液的表面张力

Fig. 2a. Solubility curve of saikosaponin a in chikusetsusaponin V solution and surface tension of chikusetsusaponin V solution

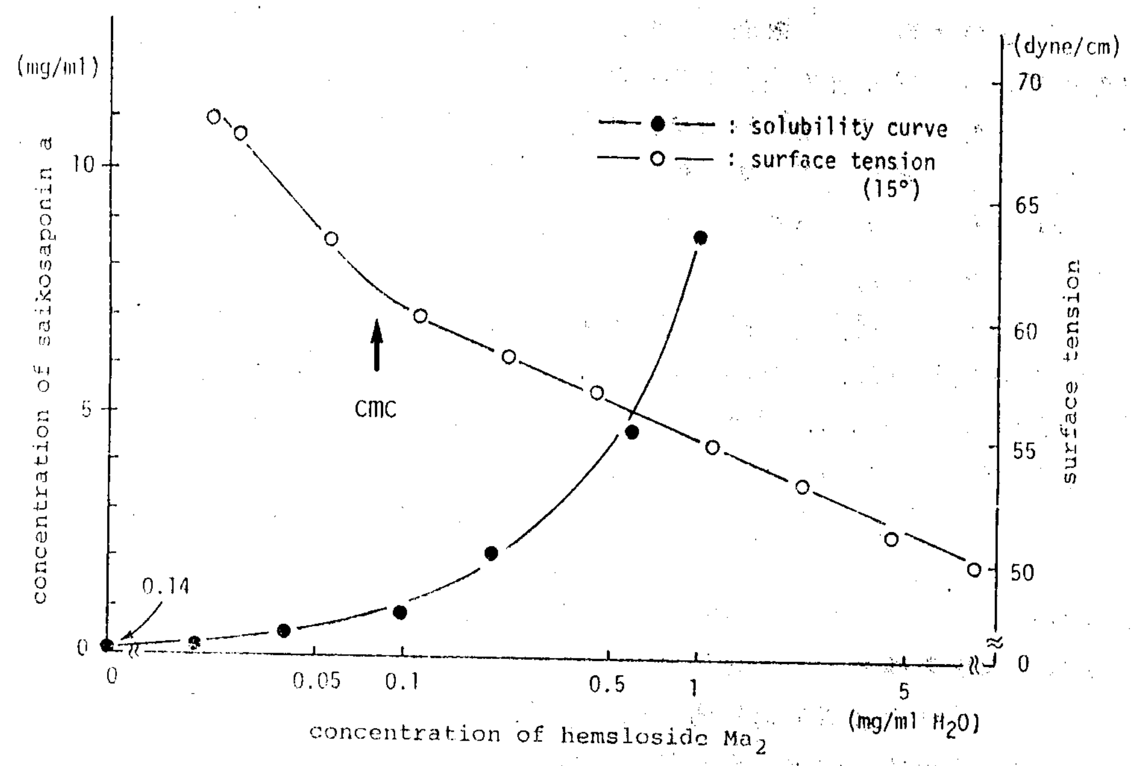


图2b. 柴胡皂甙a在雪胆皂甙Ma_2溶液中的溶解度曲线和雪胆皂甙Ma_2溶液的表面张力

Fig. 2b. Solubility curve of saikosaponin a in hemsloside Ma_2 solution and surface tension of hemsloside Ma_2 solution

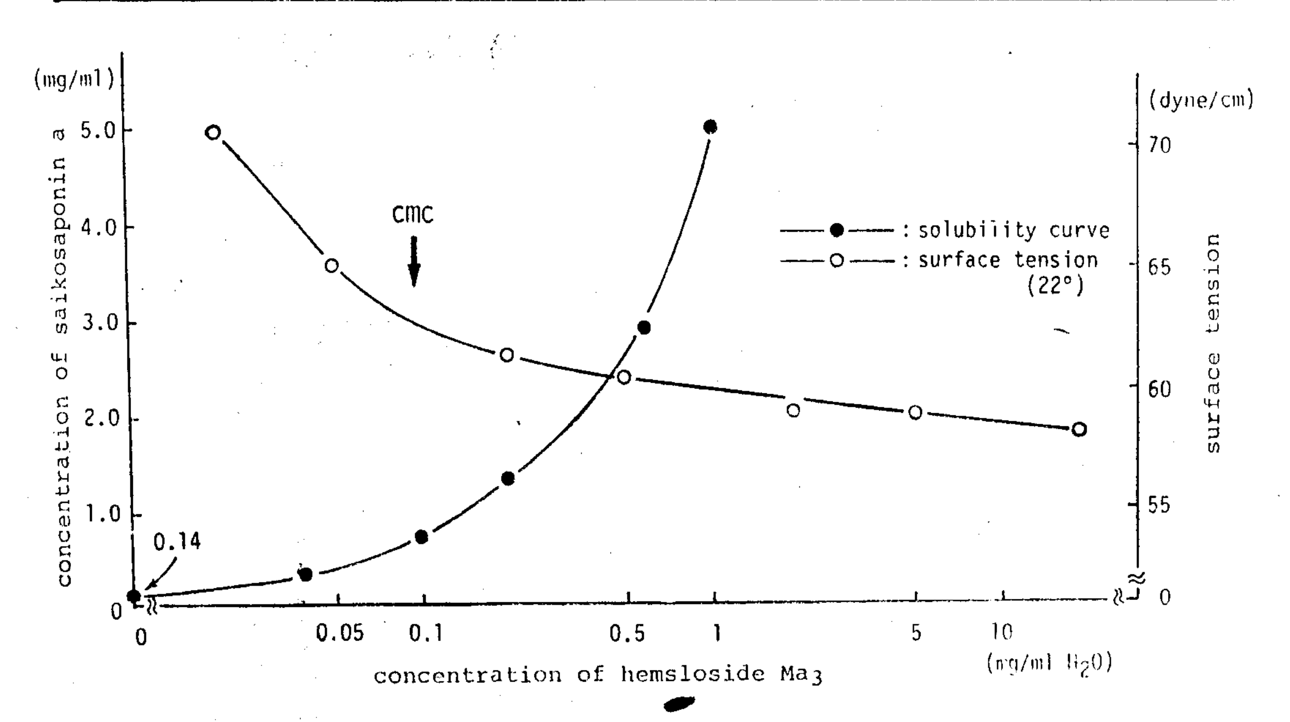


图2c. 柴胡皂甙a在雪胆皂甙Ma_3溶液中的溶解度曲线和雪胆皂甙Ma_3溶液的表面张力

Fig. 2c. Solubility curve of saikosaponin a in hemsloside Ma_3 solution and surface tension of hemsloside Ma_3 solution

由于较系统地研究了上述七种植物的化学成分，积累了一些葫芦素等的标准样品，在这基础上，我们将收集到该属植物的39个样品（总计21种植物，其中新种及新变种14种），用乙醇提取三次，浓缩干乙醇，加适量蒸馏水溶解，用乙酸乙酯萃取，萃取液经浓缩放置，有的就可析出葫芦素类粗品，乙酸乙酯萃取后水液再用水饱和的正丁醇萃取，回收丁醇后，用少量甲醇溶解，倾入三倍量的丙酮中沉淀出净化皂甙，取出净化皂甙少量，用3%稀盐酸甲醇液水解（部分样品不能在丙酮中沉淀者，即浓缩干丙酮甲醇液，取样水解）。将各种植物的葫芦素部分及甙元部分用薄层层析与标准样品进行比较（表1）。由此可初步认为：

（一）从生产观点看：除目前利用最广泛的原料曲莲外，中华、大籽、马铜铃、藤三七、肉花雪胆（*H. carnosiflora* C. Y. Wu et C. L. Chen），多果雪胆（*H. pengxianensis*. W. J. Cheng var. *polycarpa* L. T. Shen et W. J. Chen），金佛山雪胆（*H. pengxianensis* W. Chen var. *jinfushanensis* L. T. Shen et W. J. Chen）、大序雪胆（*H. megathyrsa* C. Y. Wu）、大序大花雪胆（*H. megathyrsa* C. Y. Wu var. *major* C. Y. Wu et C. L. Chen）等九种植物雪胆素含量由0.38%至1.7%，是药厂生产新药雪胆素的理想原料。帽果雪胆可作为提取齐墩果酸和齐墩果酸甙类的高含量原料。

（二）从认识该属植物种间进化关系看：

1.同种雌雄植株的化学成分是一样的，仅只含量有变化，可能由于株龄差异造成，

1）李朝汉、聂瑞麟待发表资料。

表1. 雪胆属植物化学成分、类型、得率

Table 1. The types and yields of chemical components of genus *Hemsleya*

编号	植物名称 中名（俗名）	学名	乙醇提取物量 g	乙酸乙酯提取物量 g	正丁醇提取物量 g	（葫芦素成分），类型，得率%	（甙、甙元）类型，得率%	产地
1a	曲莲	H. amabilis	12.1	2.6	6.6	(1、2)，F，1.9—2	(5、7、8、10)，0，4.4	滇中，嵩明
1b	曲莲	H. amabilis	11.8	1.9	5	(1、2)，F，1.3	(5、7、8、10)，0，7	滇西，东川
2a*	大籽雪胆（罗锅底）	H. macrosperma	8.5	0.85	6.5	(1、2)，F，0.5	(5、7、8、9、10)，0，8	滇中
2b**	大籽雪胆原变种	H. macrosperma var.	11.8	1.3	5	(1、2)，F，1	(5、8、9、10)，0，9	滇中、滇东北
2c**	大籽雪胆长果变种	H. macrosperma var. oblongicarpa	8.4	1.6	5.6	(1、2)，F，0.74	(5、8、10)，0，7	滇东北
3	中华雪胆	H. chinensis	15.3	0.97	12	(1、2)，F，0.5	(5、7、8、10、11、12、13)，0，6	四川峨眉
4	马铜铃雪胆	H. graciliflora	11.5	1.4	6	(1、2、14、15)，F，0.92	(5、7)，0，12	四川灌县
5a*	肉花雪胆	H. carnosiflora	6	1.1	1.7	(1)，F，0.58	(5)，0，微	滇东
5b	肉花雪胆（水城1号）	H. carnosiflora	13	3	3	(1、2)，F，1	(5)，0，1	贵州水城
5c	肉花雪胆（水城2号）	H. carnosiflora	10	3	2.7	(1、2)，F，1	(5)，0，1	贵州水城
5d	肉花雪胆（水城3号）	H. carnosiflora	14.6	3.5	3	(1、2)，F，1.2	(5)，0，1.2	贵州水城
6a	多果雪胆	H. pengxianensis var. polycarpa	17	3.7	8	(1、2)，F，1.5	(5)，0，8.4	四川金佛山
6b	金佛山雪胆	H. pengxianensis var. jinfushanensis	12.5	3.3	7	(1、2)，F，1.42	(5)，0，7.3	四川金佛山药千坪
7	丽江雪胆	H. likiangensis	15	16	4.3	(1、19)，BF，	4	滇西北
8*	大序雪胆	H. megathyrsa	16	3.1	5.3	(1、2、19)，BF，1.7	5	滇临沧
9**	大序大花变种	H. megathyrsa var. major	12	2.5	6.5	(1、2、19)，BF，1.3	微	滇临沧
10	短柄雪胆	H. delavayi	10	1.4	3.5	(19)，B，微	微	滇中、滇东北
11*	母猪雪胆	H. villosipetala	10.7	2.4	3.8	(19)，B，微	微	滇昭通
12	文山雪胆	H. wenshanensis	9.8	1.63	3.5	(19)，B，0.5	微	滇文山
13a*	赛金刚雪胆雄株(7419)	H. changningensis	10	1.1	1.8	(19)，B，微	〃	滇昌宁
13b	雌株（7419）	〃	10.5	1.15	2.3	(19)，B，微	〃	〃
14	赛金刚雪胆	〃	10	2.36	2.5	(19)，B，0.06	〃	〃

续表 1

编号	植物名称 中名（俗名）	植物名称 学名	乙酸提取物量 g	乙酸乙酯提取物量 g	正丁醇提取物量 g	（葫芦素成分）， 类型，得率%	（甙、甙元） 类型，得率%	产地
15	〃 (7420)	〃	8	1.1	1.3	(19)，B，微	〃	滇永德
16	〃 (7421)	〃	6.5	1.68	1.1	(19)，B，微	〃	滇昌宁
17	〃 (7422)	〃	11	3.18	2	(19)，B，微	〃	〃
18	〃 (7423)	〃	9	2.4	1.3	(19)，B，微	〃	〃
19	〃 (7424)	〃	9.5	1.4	2.2	(19)，B，0.16	〃	〃
20	〃 (7425)	〃	7.9	2.2	1.5	(19)，B，微	〃	〃
21	〃 (7426)	〃	8.5	1.5	1.9	(19)，B，微	〃	〃
22	〃 (7427)	〃	8	1.77	2	(19)，B，微	〃	〃
23a*	藤三七雪胆	H. panacis scandens	14	1.9	9.7	(1、2、15、16、17、18、19)，BFE，0.9	6	滇个旧火塘
23b	〃	〃	11.3	2.1	4.9	(1、2、15、16、17、18、19)，BFE，0.5	3	滇文山
23c	屏边藤三七雪胆	H. panacis scandens var. pingbianensis	13.3	1.93	4	(1、16、17、18、19)，BFE，	2	滇屏边
24a*	帽果雪胆（雄株）	H. mitrata	15	3.02	11		(5、6)，0，13	滇永德
24b	帽果雪胆（雌株）	〃	13	0.75	9.5		(5、6)，0，8	〃
25*	陀罗果雪胆	H. turbinata	6.7	0.5	1.4			〃
26*	园锥果雪胆	H. obconica	9	1.3	2.2			〃
27*	棒果雪胆	H. clavata	7	0.78	1.1			滇镇源
28	彭县雪胆（甜龟）	H. pengxianensis	2.5	0.62	0.83			四川彭县

注：表内各种溶剂提取物重量克（g）以生药干粉50g计，样品不够50g者，均按50g换算。化学成分按图1中各化合物编号，用圆括号表示。符号*示新种，**示新变种。

例如：帽果雪胆中甙和游离甙元，雄株比雌株含量高；而赛金刚雪胆的13a 和13b 的情形就恰恰相反。

2.同种植物产地环境不同，外部自然条件的差异，引起化学成分发生量的变化，有的甚至发生质的逐渐的微小变化。例：云南中部嵩明产的曲莲和滇西东川产的曲莲，雪胆素和皂甙含量均有所不同。文山、个旧、屏边产藤三七雪胆，层析谱略异，屏边变种 23c 就未显示雪胆乙素斑点。

3.从种间关系看：葫芦素是一类具有分类特征的化合物。前人研究指出：葫芦属中较原始的种，只含葫芦素 B，而演化较高级的种含葫芦素 B 和 E，或者仅含葫芦素 E[2]。我们用三氯化铁显色剂在薄层上检查，尚未发现仅含葫芦素 E 类型种（A 环酚羟基型），但存在葫芦素 F 类型种群（A 环邻羟基型），葫芦素 B 类型种群（A 环 α-酮醇型），以及含葫芦素 B 和 F 类型的种群和含 B、F、E 类型的种。现按各种名编号（表 1），将这些种群列组如下：

Ⅰ．葫芦素 F 类型组：1—6。

Ⅱ．葫芦素 B 类型组：7—9。

Ⅲ．葫芦素 B F 类型组：10—22。

Ⅳ．葫芦素 B F E 类型组：23。

Ⅴ．五环三萜齐墩果烷 0 型种：24。

Ⅳ．未知物种：25—28。

目前作者虽然尚无法证明这些种群间的进化关系，但看来这些实验事实可能会对植物化学分类学者提供种群间亲缘进化关系的某些信息。例如对某些形态差别不甚明显，又尚未能肯定种界限的昌宁样品15—22，它们的色谱图与赛金刚雪胆极相似，因此看来可把它们划为一个种，这意见可供植物分类学家参考（事实上也被采纳，定为一种）。从植物化学的角度看，仅凭层析谱图比较，化合物证实的可靠性是不够的。因此作者希望在有经费和机会时，对这些样品以及尚未收集到的少数种，都能进行系统基础的研究，以取得更反应客观的数据，对上述不恰当，甚至错误的观点和结论给予修正。

此外与雪胆属植物极易混淆的赤瓟儿属植物粗茎罗锅底（*Thladiantha hookeri*）经我们研究，不含四环三萜葫芦素，含赤瓟皂甙约11%，甙元证明是五环三萜齐墩果烷型的丝石竹甙元(gypsogenin)（20），糖部为：鼠李糖、木糖、葡萄糖醛酸、半乳糖。结构测定在进行中。该种化学成分与帽果雪胆成分类型酷似，推测帽果雪胆可能是属间过渡种类型。

致谢：此工作得到吴征镒教授、周俊所长、田中治教授的关怀和指导，特此表示衷心感谢。

参 考 文 献

〔1〕 王方材、梁晓天，1983：化学学报41(1)：95—96。

〔2〕 中国科学院北京植物研究所，植物化学研究室译，1975：植物化学译文集，99页。科学出版社。

〔3〕 竹本常松，新药草一甜茶（绞股蓝），ソヨン社出版，昭和58年7月初版，10月7版，东京。

〔4〕 吴征镒、陈宗莲，1985：植物分类学报23（2）：121—143。

〔5〕 陈维新、聂瑞麟、陈毓群、夏克敏，1975：化学学报33（1）：49—56。

〔6〕 沙静姝、毛洪奎，1983：药学通报18(1)：31。

〔7a〕 芮和恺、袁明耀、余秋妹、叶秀琴、钱贯华、王凯良、蒋大智，1981：药学学报16(6)：445—447。

〔7b〕 芮和恺、何清英、余秋妹、甘立宪、陈毓群，1985：植物学报27（4）：397—401。

〔8〕 孟宪君、陈耀祖、聂瑞麟、周俊，1985：药学学报20（6）：455—458。

〔9〕 南京药学院《中草药学》编写组，1980：中草药学1095页，江苏科学技术出版社。

〔10〕 聂瑞麟、何仁远、陈宗莲，1981：云南植物研究 3（3）：381—382。

〔11〕 聂瑞麟、王勤、周俊，1985：云南植物研究 7（3）：355—357。

〔12〕 Morita Toshinobu, Rui Lin Nie, Hiroko Fujino (nee kimata), Keiko Ito, Noriko Matsufuji, Ryoji Kasai, Jun Zhou, Chengyih Wu, Nobor Yata and Osamu Tanaka, 1985: *Chem. Pharm. Bull.* (日) 印刷中。

〔13〕 Nie Rui Lin, Toshinobu Morita, Ryoji Kasai, Jun Zhou, Cheng Yih Wu and Osamu Tanaka. 1984: *Planta Medica* 50（4）：322—327.

〔14〕 Ohtani Kazuhiro, Kenji Mizutani, Ryoji Kasai and Osamu Tanaka, 1984: *Tetrahedron Letters* 25（40）：4537—4540.